1899
Lane Medical Library

Ueber den

Einfluss von Harnstoffsalicylat

auf

Harnsäureausscheidung und Diurese.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

k. b. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Hans Stadler,

cand. med.

aus Rain a. L.

ERLANGEN.

K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1899.

Referent: Professor Dr. J. Rosenthal.

Dekan der med. Fakultät: Prof. Dr. Frommel.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 1898.

Nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse spielt unter den Stoffwechselprodukten des menschlichen Organismus, wie sie im Harn auftreten, neben dem Harnstoff die Harnsäure eine hervorragende Rolle.

Chemisch synthetisch erscheint sie, nach der gegenwärtig geltenden Auffassung, als das Diureid der Trioxyakrylsäure, im Körper entsteht sie als Abbauprodukt des Zelleiweisses, und zwar, wie *Horbaczewski* es wahrscheinlich gemacht hat, aus dem Nuklein der Zellkerne. Die Zellen aller Gewebe, sowie die zelligen Elemente von Blut und Lymphe bilden bei ihrem Stoffwechsel Harnsäure als Abfallprodukt. Jedoch erscheint nicht alle im Körper gebildete Harnsäure im Harn: der Teil der Harnsäure, welcher aus den der Leber ihr Blut zuführenden Stromgebieten stammt, wird in der Leber zu Harnstoff umgewandelt, zur Ausscheidung im Harn kommt nur die Harnsäure jener Gewebe, deren Blutgefässsystem nicht mit dem der Pfortader in direkter Verbindung steht.

Die Harnsäure ist im Körper wie im Harn nicht frei, sondern als Doppelverbindung des zweifach harnsauren Natriums mit neutralem Natriumphosphat *(E. Pfeiffer)*, vielleicht auch als Natriumtetraurat *(Roberts)*, und zwar vollkommen gelöst, vorhanden. Die tägliche Menge, in der sie durch den Harn abgeschieden wird, ist abhängig von der Grösse der jeweiligen Eiweisszufuhr, von dem Ausmass der Verbrennung von Körpereiweiss (bei körperlichen Anstrengungen z. B.), sie schwankt ausserdem individuell; im Durchschnitt beträgt sie 0,4—1,0 g.

Die Harnsäure ist also, und zwar als Salz von ganz bestimmter Konstitution, ein normales Stoffwechselprodukt des menschlichen Organismus; desgleichen sind ihre Abscheidungsmengen bis zu 1 g für 24 Stunden ganz normal.

Störungen in dieser physiologischen Form und Menge der Harnsäureproduktion und -ausscheidung treten bei verschiedenen Krankheiten auf. Unter diesen ist die bekannteste und wichtigste die Gicht, Arthritis urica.

Das Wesen der Gicht ist nicht klar. Trotz der grössten Verschiedenheiten der Anschauungen steht jedoch ein Punkt ausser Diskussion: die Harnsäure ist bei der Gicht in irgend einer Weise beteiligt.

Nach einer heute sehr verbreiteten Auffassung *(Roberts* und *Emil Pfeiffer)* ist die Rolle der Harnsäure bei der Gicht die:

Während normaler Weise die Harnsäure in ihren Verbindungen, sowohl wie sie im Gesamtkörper gebildet, als wie sie in den Nieren ausgeschieden wird, vollständig gelöst ist, und die täglichen Mengen, in denen sie im Harn erscheint, sehr gleichmässig sind und zu den im Körper produzierten Massen im Verhältnis stehen, ist die Harnsäure des Gichtkranken resp. ihre Verbindungen unlöslich oder schwerlöslich, und in ihren Mengenverhältnissen, in Produktion wie in Ausscheidung, herrschen grosse Schwankungen; ausserdem fehlt der notwendige Ausgleich zwischen Produktion und Exkretion. Jedoch ist weniger die Quantität der bei der Gicht auftretenden Harnsäure noch das Missverhältnis zwischen ihrer Bildungs- und ihrer Ausscheidungsgrösse das charakteristische, vielmehr ist der Nachdruck zu legen auf die abnorme Schwerlöslichkeit bezw. Unlöslichkeit der „Gicht"-harnsäure resp. ihrer Verbindungen.

In dieser allgemeinen Fassung sind die für die Gicht typischen Störungen der normalen Harnsäureverhältnisse den beiden Formen der Gicht, dem akuten Anfall und der chronischen Form, der harnsauren Diathese, gemeinsam; im speziellen aber ist es geraten, hinsichtlich Genese und Therapie akute Gicht und chronische Gicht gesondert abzuhandeln.

Die Entstehung des akuten Gichtanfalls ist nach unseren gegenwärtigen Anschauungen folgende:

Unbekannt aus welcher Ursache werden im Körper ganz allmählich geringe Mengen unlöslicher Harnsäure an einer um-

schriebenen Stelle, gewöhnlich im Metatarsophalangealgelenk der grossen Zehe, abgelagert. Diese Harnsäureablagerungen kommen aus nicht näher bekannten Gründen zur Lösung, und zwar in Form einer Verbindung, wahrscheinlich Natrium biuricum, welche die sensibeln Nerven der betreffenden Stelle und überhaupt die Gewebe, in denen die Harnsäurekonkretionen gelegen haben, reizt. Diese Reizzustände äussern sich einerseits als Schmerz, andererseits als reaktive Entzündung mit ihren hier nicht näher zu erörternden Erscheinungen. Jedenfalls ist also der Harnsäuregehalt aller Gewebe, ohne „Symptome zu machen", langsam über die Norm gestiegen und hat schliesslich an einer bestimmten Stelle, ganz allgemein gesprochen, eine Situation geschaffen, die zu Reizzuständen geführt hat. Diese Abnormitäten im Stoffwechsel des Organismus äussern sich in einer analogen Veränderung des Harns: erstens ist die Harnsäuremenge gesteigert, zweitens ist die Verbindung, in der die Harnsäure im Harn erscheint, entgegen der Norm das doppeltharnsaure Natrium.

Die Therapie des akuten Gichtanfalls erstrebt demnach zweierlei:

1. soll der augenblickliche Harnsäureüberschuss beseitigt und die Reduktion der Harnsäuremenge auf die Norm dauernd gemacht werden;
2. sollen die schmerzerregenden und die Gewebe zu reaktiver Entzündung reizenden Harnsäureverbindungen, also vor allem das Natr. biuric., im Organismus gespalten und die dadurch frei werdende Harnsäure in die normalen „ausscheidbaren" Verbindungen übergeführt werden.

Wir sehen von der Besprechung der sehr wichtigen mechanischen, diätetischen und balneotherapeutischen Behandlung des akuten Gichtanfalls hier ab, in den Rahmen der vorliegenden Arbeit schlägt vor allem die medikamentöse Therapie ein.

Es ist eine ganze Reihe von Mitteln, welche gegen den Gichtanfall, und zwar vornehmlich gegen die Schmerzen desselben, im Lauf der Zeit empfohlen worden oder noch gebraucht sind.

Die eine Indikation allein, das Natr. biuric. in den „ausscheidbaren" Zustand überzuführen, scheint Salzsäure in grossen Dosen zu erfüllen.

Beiden Indikationen, die Ausscheidungsmenge der Harnsäure zu erhöhen und die Bildung „freier" Harnsäure im Orga-

nismus zu begünstigen, genügen von den bekannten Medikamenten Salicylsäure, namentlich salicylsaures Natrium (nach *Talamon, Lecorché, Haig, E. Pfeiffer*), Antipyrin, Salol, Phenokoll, Natrium phosphoricum (*Haig*).

Die Schmerzhaftigkeit wird aber oft durch die indirekt schmerzstillende Einwirkung der genannten Medikamente nicht beseitigt; man muss dann zu den direkt die sensibeln Nerven beruhigenden, Schlaf erzeugenden Mitteln greifen, zu Narcoticis, wie Opium und Morphium.

Den Übergang zu den Narcoticis scheinen der Art ihrer Einwirkung nach zu bilden Phenacetin und besonders Colchicum (*Gubler, Lecorché, Haig*).

Eine Anzahl Arzneimittel ist schliesslich empfohlen resp. versucht worden, ohne sich jedoch sonderlich einzubürgern, und ohne dass bei allen ihr chemischer Einfluss auf die arthritischen Stoffwechselanomalien sicher aufgeklärt wäre. Wir nennen Chinin (*Chittenden*), Thallin (*Robin*), Eisen, Blei (*Haig*), Alkohol (*v. Jaksch*), Sauerstoffinhalationen (*Krafft*), Glycerin (*Horbaczewski* und *Canera*), Sarkosin (*Schultzen, Senator*).

Die chronische Form der Gicht beruht auf folgendem (*E. Pfeiffer*): Die in einem akuten Gichtanfall zuerst zum Ausdruck gekommene Überproduktion von Harnsäure hält an: die Änderung der Richtung, welche die Thätigkeit der Zellen inbezug auf das Ausmass der Harnsäureproduktion erfahren hat, wird von den Zellen festgehalten, ohne dass trotz Vermehrtseins der Harnsäureausscheidung die Eliminierung dieses Überschusses von Harnsäure Schritt hält mit ihrer Produktion.

Die Folge dieses Missverhältnisses zwischen Harnsäureproduktion und Harnsäureausscheidung zu ungunsten der letzteren ist ein kontinuierliches Anschwellen der gelösten Harnsäuremengen, resp. ihrer (normalen) Salze in den Geweben und im Blut. Durch diese stete Zunahme der Mengen der Harnsäureverbindungen, vor allem der normalen Doppelverbindung von Natriumbiurat mit Natriumphosphat ergiebt sich aber eine Alteration des normalen Verhältnisses der Menge der Harnsäure zu der der im Körper kreisenden Karbonate. Es kommt der Punkt, wo die Menge der in den Säften vorhandenen gelösten Harnsäureverbindungen, also vor allem der Natr. biuricum - Natr. phosphoricum = Doppelverbindungen, den Prozentsatz übersteigt, bis zu

welchem sie bei Gegenwart der Karbonate gelöst bleiben können: das doppeltharnsaure Natrium + phosphorsaure Natrium spaltet sich unter der Einwirkung der kohlensauren Salze, die ungepaarten Harnsäureverbindungen = Urate fallen aus und bilden die für die chronische Gicht charakteristischen Uratablagerungen und Tophi.

Diese Ausfällung ungepaarter harnsaurer Salze wird zudem begünstigt durch eine weitere Veränderung, die Veränderung des normalen Mengenverhältnisses der Harnsäure zu der Menge des freien neutralen Natriumphosphats in den Körpersäften. Die normalerweise im Blut vorhandene Menge des neutralen phosphorsauren Natriums sinkt (s. u.), die Menge der Harnsäure steigt; das normale Mengenverhältnis zwischen beiden ändert sich: was an Harnsäure über das normale Prozentverhältnis zwischen Harnsäure und neutralem Natriumphosphat hinausgeht, wird frei und fällt aus.

Es handelt sich also bei der chronischen Gicht zunächst um eine anhaltende abnorme Höhe der Bildung von Harnsäure; solange das vorhandene Material von neutralem Natriumphosphat ausreicht, um sie in Lösung zu halten, zirkuliert dieser Überschuss von Harnsäure im Blut in der normalen Verbindung, bald aber fehlt infolge Mangels an Phosphat die (physiologisch postulierte) Bindungsweise dieses Übermasses.

Die Aufgabe der Therapie ist demgemäss,

1. den Überschuss an sog. „freier“ Harnsäure zu neutralisieren, d. h. in die normalen löslichen Verbindungen überzuführen,
2. die Ausscheidung der so gelösten Harnsäure zu unterstützen.

Beide Forderungen werden erfüllt durch bestimmte mechanisch- und diätetisch-therapeutische Massnahmen, durch Alkalien und durch Diuretica.

Von der wichtigen diätetischen und mechanischen Therapie der chronischen Gicht wollen wir an dieser Stelle absehen, es soll uns hier nur ihre medikamentöse Behandlung beschäftigen.

Wie erwähnt, besteht eine merkwürdige Abhängigkeit der Löslichkeit der normalen Natriumphosphat - Natriumbiuratverbindung bezw. des Natriumtetraurats von dem Verhältnis ihrer Menge zu der des neutralen Natriumphosphats in den Körpersäften; überschreitet

die Menge dieser normalen Harnsäuresalze das physiologische Prozentverhältnis zum Na_3PO_4, so wird Harnsäure frei. Begünstigend wirkt auf die Bildung dieses Missverhältnisses die Tendenz der Säuren des Körpers, das neutrale Natriumphosphat zu zerstören.

Die Alkalien nun, insbesondere die kohlensauren Alkalien, in reichlichen Mengen zugeführt, sichern erstens die vorhandenen Bestände des Na_3PO_4; zweitens ermöglichen sie durch ihre Gegenwart die Bildung von neutralem Natriumphosphat aus den sauren Phosphaten; indem drittens die kohlensauren Alkalien, wie auch die kohlensauren Erden, die bei der Verdauung entstehenden sauren Produkte sofort neutralisieren, werden die neutralen Phosphate der Nahrung, die sonst immer in Gefahr sind, von den Säuren des Magens zerlegt zu werden, als solche in den Körper aufgenommen.

Das wesentliche der Wirkung der Alkalien ist also ihr Bindungsvermögen für Säuren und damit der Schutz des für das Gelöstbleiben der Harnsäure so wichtigen neutralen Natriumphosphats. Ferner aber liefern die zugeführten Alkalien das nötige Material für die Bildung harnsaurer Alkalisalze und verbessern damit die Chancen für die notwendige Erhöhung der ausscheidbaren Harnsäuremengen über die Norm: in der That ist bei Gebrauch von Alkalien sämtliche im Harn auftretende Harnsäure in der normalen Weise gebunden; und zum letzten lassen sich die Alkalien als natürliche alkalische Mineralwässer in einer Form verabreichen, dass der ganze Körper reichlich von Flüssigkeit durchspült wird, dass also auch die für die Ausscheidung der Harnsäure so wichtige Diurese angeregt wird.

Diese Form der Anwendung der Alkalien, d. h. die Verordnung von Mineralwässern ist wohl die üblichste und wirklich auch bewährteste. Ihre Verabreichung als stärkere künstliche Lösungen und besonders als Pulver ist in gewisser Weise kontraindiziert. Da nämlich die Einführung der Alkalien in dieser Form eine verhältnismässig grosse Ungleichheit in der Resorption der Alkalisalze mit sich bringt, so kann die Blutalkalescenz plötzlich und örtlich erhöht werden; in stärker alkalischen Harnsäurelösungen bilden sich aber leicht Niederschläge von schwerlöslichen harnsauren Salzen, und einmal vorhandene derartige Harnsäurekonkretionen sind in alkalischen Solutionen um so

weniger löslich, je grösser die Menge Alkali ist, die die Körpersäfte gelöst enthalten.

Immerhin ist auch diese Art der Verabreichung von Alkalien viel in Gebrauch; vor allem die Natriumsalze: Natr. carbonic. bezw. bicarbonic., acetic., phosphoric., boric., sulfuric., chloric., benzoic. Geringer scheint die Wirkung des Lithium carbonic. und der Kalisalze, z. B. des Kal. carbonic. Auch Jodkalium gehört hierher, insofern nach *Haig* das wirksame Agens in diesem Salz nicht das Jod, sondern das Kalium ist. Eine Vereinigung verschiedener Alkalisalze sind die *Cantani*'schen Pulver und *Strohschein*'s Uricedin.

Mit den Kalisalzen auf eine Stufe zu stellen hinsichtlich ihrer Wirkung bei Gicht sind nach *E. Pfeiffer* die Erdsalze z. B. Calciumkarbonat. Ganz schwach wirkt Magnesia.

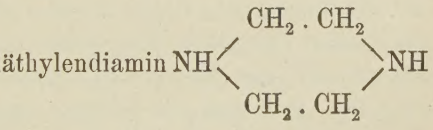
Ausser den Alkalien ist aber noch eine grosse Menge anderer Medikamente als Heilmittel bei chronischer Gicht empfohlen worden, ohne dass man jedoch über die Art ihres Einflusses auf den Stoffwechsel sicheres wüsste, oder dass auch nur ihre Heilwirkung ausser Zweifel wäre. Wir nennen:

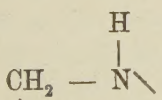
Stickoxydul in wässriger Lösung, von *Ritter* untersucht, als Eau oxyazotique in Frankreich früher viel gebraucht.

Weinsaure, äpfelsaure, milchsaure Salze (von *Herrmann* zurückgewiesen); Milchsäure (*Béranger-Féraud*).

Die Zitronenkuren sind noch immer in Anwendung, obwohl erst neuerdings *Hans Leber* ihre Wirkungslosigkeit nachgewiesen hat.

Oxalsäure, rein oder in den sie enthaltenden Paradiesäpfeln, von *Cook* empfohlen.

Spermin (*Pöhl*), Piperazin = Diäthylendiamin 

und Lysidin  bezw. Lysidin. bitartaric. sind mit wechselndem Erfolg gegen Gicht verwendet worden.

Colchicum scheint auch bei chronischer Gicht empfehlenswert.

Neuerdings hat man auf das Urotropin = Hexamethylentetramin grosse Hoffnungen gesetzt, weil es diuretisch wirkt, Harnsäure- und Uratkonkretionen löst und die Ausfällung von Uraten im Blut hindert.

Einen dauernden Platz unter den Antiarthriticis hat sich schliesslich der Harnstoff, Urea pura, errungen.

Es war geradezu selbstverständlich, dass der Harnstoff als harnsäurelösendes Mittel über kurz oder lang herangezogen werden würde. Die Beziehungen der Harnsäure zum Harnstoff im Stoffwechsel des Organismus sind ja, schon nach unseren bisherigen geringen Kenntnissen davon, sehr merkwürdige und jedenfalls sehr innige. Alle künstlichen Synthesen der Harnsäure gehen vom Harnstoff aus: *Horbaczewski* hat sie aufgebaut aus Harnstoff und Glykokoll, aus Harnstoff und Trichlormilchsäureamid, *Behrend* und *Roosen* aus Harnstoff und Acetessigester. Dass in der Leber Harnsäure in Harnstoff umgewandelt wird, kann als erwiesen gelten; dass in den Nieren hinwiederum Harnsäure aus dem Harnstoff des Bluts sich bildet, ist sehr wahrscheinlich gemacht. Was für die uns beschäftigende Frage aber von besonderer Wichtigkeit ist, ist die Thatsache, dass der Harnstoff im Harn und jedenfalls auch im Blut mit dazu beiträgt, die Harnsäure in Lösung zu halten.

Es lag auf der Hand, dass man daran dachte, durch künstliche Vermehrung des Harnstoffs im Körper über die Norm die bei der Gicht vorhandene abnorme Vermehrung der Harnsäure zu paralysieren. In der That haben *v. Mering* und *Rüdel* gezeigt, dass die, wie schon länger bekannt, bei Fleischkost auftretende Steigerung der Harnstoffbildung die Löslichkeit der Harnsäure bei der harnsauren Diathese sehr günstig beeinflusst. Es kommt bei dieser Fähigkeit, Harnsäure zu lösen, allem Anschein nach als wesentliches Moment in Betracht, dass Harnstoff, in Substanz innerlich gegeben, die Diurese anregt, also eine reichliche Ausschwemmung der Gewebe hervorruft, sodass man sich sehr wohl vorstellen kann, wie bei Verabreichung reinen Harnstoffs eine Entlastung der Gewebe von Harnsäure stattfindet.

Von dieser Anwendung des Harnstoffs *in substantia* als Medikament war natürlich bei seiner ausgesprochenen Fähigkeit, Salze zu bilden, nur ein Schritt zur Kombination des Harnstoffs mit chemischen Verbindungen, welche bei der Gicht schon lange

als nützlich anerkannt sind, und dieser Überlegung ist der Gedanke entsprungen, die Wirkung des Harnstoffs mit der Wirkung der antifebrilen, Harnsäure lösenden und die Harnsäureausfuhr steigernden Salicylsäure in einem Harnstoffsalicylat zu vereinigen. Unabhängig von einander und wohl ziemlich gleichzeitig stellten so Herr Dr. *A. Cantzler*, damals in Bamberg, jetzt in Mannheim, und die chemische Fabrik von *C. Erdmann* in Leipzig-Lindenau*) Harnstoffsalicylate dar.

Die folgenden Ausführungen nun geben die Resultate einer Untersuchung des *Cantzler*'schen Carbamidsalicylats, insbesondere der Prüfung seines Einflusses auf die Löslichkeit der Harnsäure, ausserhalb des Körpers sowohl, als vor allem im menschlichen und tierischen Organismus.

Ehe ich zur Darlegung der experimentellen Ergebnisse übergehe, möchte ich nicht unterlassen ausdrücklich hervorzuheben, dass die im vorausgehenden geschilderte Auffassung von der Entstehung der Gicht und der Wirkungsweise von Medikamenten auf sie nicht völlig, besonders nicht in den Einzelheiten, sichergestellt ist. In den Details jener Ausführungen namentlich ist kaum ein Punkt, der nicht bei der Schwierigkeit, Sicherheit in den Resultaten zu erhalten, und bei den Gegensätzen zwischen den Untersuchungsergebnissen der einzelnen Forscher von irgend einer Seite Widerspruch finden könnte. Im Interesse einer einheitlichen pharmakologischen Darstellung der Wirkungsweise von Arzneimitteln auf den menschlichen Organismus schien jedoch dem Verfasser diese Art der Durchführung einer plausiblen Erklärung der Gicht und ihrer Behandlung geboten, und ausserdem halten viele Gichtforscher unserer Zeit an dieser Auffassung der Verhältnisse bei der Gicht noch heute fest.

Es muss aber doch darauf hingewiesen werden, dass, von den erwähnten Meinungsverschiedenheiten innerhalb des Kreises der bisher besprochenen Anschauung ganz abgesehen, seit etwa einem Jahrzehnt die Auffassungen vom Wesen der Gicht im Begriff sind, eine totale Umgestaltung zu erfahren. Seitdem uns *Thiriar* und *Champignière* gewisse toxische Veränderungen des Harns bei Neubildungen kennen gelehrt haben, seitdem es *Bou-*

*) Die Fabrik von *C. Erdmann* hat eines ihrer Präparate unter dem Namen Ursal in den Handel gebracht.

chard, Stadthagen, Falk und bald darauf *Féré* gelungen ist, eigenartige Harngifte bei der Urämie zu isolieren, hat man sich auch bezüglich der Gicht mit dem Gedanken langsam vertraut gemacht, das gewisse, vorläufig allerdings noch so gut wie unbekannte Gifte die wahre Ursache dieser Erkrankung sein könnten. Man ist auf gewisse Toxine aufmerksam geworden, welche bei der Entstehung der Gicht eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. Und so neigen gute Kenner der Gicht, wie *v. Noorden, Haig, Ewart, G. Klemperer*, in neuester Zeit *Wade* und *Armstrong* der Ansicht zu, dass die Alteration der Harnsäureverhältnisse bei der Gicht nur Begleiterscheinungen einer Vergiftung des Körpers mit solchen Toxinen sein möchten.

Diese Toxine sind aber noch viel zu wenig bekannt, um nicht zu sagen hypothetisch, als dass es irgend jemand einfallen könnte, die Wechselwirkungen zwischen ihnen und den heute gebräuchlichen Gichtmedikamenten zu diskutieren. Und selbst wenn einmal unsere Kenntnisse über die vermuteten eigentlichen Erreger dieser merkwürdigen Stoffwechselerkrankung sichergestellt sein werden, wird doch sehr wahrscheinlich noch auf lange Zeit hinaus die heute übliche medikamentöse Behandlung der in der Härnsäurebildung und -ausscheidung zu Tage tretenden Anomalien, auch wenn diese dann vielleicht nur noch als Begleiterscheinungen von Toxinvergiftungen erscheinen, als sympto matische Therapie bestehen bleiben.

Das von mir untersuchte *Cantzler*'sche Präparat von salicylsaurem Harnstoff erscheint als ein weisses krystallinisches Pulver, bestehend aus Aggregaten von Prismen und Nadeln, ohne Geruch, von süsslichem Geschmack, im Hals kratzend, beim Verstäuben die Nasenschleimhaut reizend. Seiner Zusammensetzung nach ist es ein Additionsprodukt von 1 Mol. Salicylsäure und 1 Mol. Harnstoff. Die Salicylsäure bildet zwei gut charakterisierte Harnstoffsalze, Monoharnstoffsalicylat und Diharnstoffsalicylat. Beide sind in der That dargestellt.[1]) Diese Verbindungen haben den Schmelzpunkt 115 bezw. 122°. Der Schmelzpunkt unseres Salicylats in lufttrocknem Zustand liegt bei 111 bis 115°; es handelt sich also um ein Monoharnstoffsalicylat von der Formel

$$C_6H_4\begin{matrix}OH\\COOH\end{matrix}, CO(NH_2)_2.$$

[1]) Mitth. vorläufiger Versuche. Pharmaceut. Zeitg. XLII, No. 97.

In heissem Wasser ist das Präparat ziemlich leicht löslich; die heisse Lösung ist wasserklar; beim Wiedererkalten fällt der grösste Teil der gelösten Substanz in Gestalt von feinen, zu grösseren Gruppen und Büscheln angeordneten Prismen und Nadeln wieder aus. Die Reaktion der kalten wässrigen Lösung ist sauer; auf Zusatz von Eisenchlorid färbt sie sich violett, der Farbenton ist dem der Reaktion reiner Salicylsäure gleich.

In Alkohol löst sich die Verbindung leicht, in Äther ist sie wenig löslich.

Löslichkeit des Carbamidsalicylats in kaltem Wasser: 1 g Carbamidsalicylat wurde in 150 ccm Wasser eingetragen und durch Erhitzen in Lösung gebracht. Nach dem Erkalten fielen Krystalle des Präparats wieder aus. Es wurden 25 ccm Wasser hinzugefügt, wieder erhitzt und, solange noch Krystalle beim Wiedererkalten spontan sich abschieden, Wasser in kleinen Anteilen zugegeben.

Es ergab sich so, dass

1,000 g Carbamidsalicylat sich löst in 230 ccm Wasser bei 15° C.,
1,002 „ „ „ „ „ 240 „ „ „ 16° „

Da das Präparat nicht absolut wasserfrei war, und da wir ferner kleine Schwankungen in der Zimmertemperatur nicht weiter berücksichtigen wollten, haben wir die Löslichkeit des Carbamidsalicylats in kaltem Wasser gleich 1:250 angenommen.

Das Lösungsvermögen kalter wässriger Carbamidsalicylatsolutionen für reine Harnsäure.

Die Löslichkeit der Harnsäure in Wasser wird im allgemeinen gleich 1:14000—15000 angenommen. Hienach lösen 500 ccm Wasser 0,0357—0,033 g Harnsäure (bei Zimmertemperatur). Wenn nun unser Präparat, wie man nach der bekannten Harnsäure lösenden Wirkung des Harnstoffs vorauszusetzen geneigt sein kann, die Löslichkeit der Harnsäure in Wasser zu erhöhen vermag, so muss sich dies daran zeigen, dass in einem halben Liter kalt gesättigter Lösung von Carbamidsalicylat mehr als 0,0357 g Harnsäure sich lösen.

Ob diese für die vorliegende Arbeit prinzipiell wichtige Annahme zutrifft, habe ich durch eine Reihe von Versuchen festzustellen unternommen.

Entsprechend den Verhältnissen in kalten gesättigten Lö-

sungen von salicylsaurem Harnstoff wurden in etwa $^1/_2$ l destillierten Wassers durchschnittlich ca. 0,200 g reine weisse krystallisierte Harnsäure eingetragen; desgleichen soviel Carbamidsalicylat, als in 500 ccm Wasser sich eben noch löst, also durchschnittlich 2,000 g. Beide Quantitäten, von Harnsäure wie von Carbamidsalicylat, wurden durch Erwärmen in Lösung gebracht. Aus der erkaltenden Lösung krystallisierte ein Teil der Harnsäure wieder aus, gewöhnlich auch kleinere oder grössere Mengen von Salicylat. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit Alkohol gewaschen, um die ausgefallenen Krystalle von salicylsaurem Harnstoff aus dem Filterrückstand zu entfernen, bei 110° getrocknet und gewogen. Die hiebei gewonnenen Resultate ergeben sich aus folgender Tabelle:

	Verwendetes Carbamidsalicylat g	Verwendete Harnsäure g	Volum der wässerigen Lösung ccm	Wiedergefundene Harnsäure. Filtrat, eingedampft auf ccm	gelöstgebliebene Harnsäure g	spontan ausgefallene Harnsäure g	Zimmertemperatur ° C.
I.	2,029	0,202	500	250	0,035	0,165	15—20
II.	2,023	0,199	600	150	0,049	0,147	16°
III.	2,008	0,180	515	245	0,052	0,126	16 - 18
IV.	1,906	0,204	525	205	0,064	0,134	18°
V.	2,022	0,216	450	57	0,017	0,195	12 - 16°
VI.	1,404	0,137	499	88	0,032	0,103	17°
VII.	1,394	0,130	516	196	0,029	0,098	14°
VIII.	1,400	0,126	480	145	0,035	0,090	19°
IX.	1,920	0,181	510	170	0,039	0,139	18°
X.	1,994	0,155	505	108	0,025	0,129	18°

Zu dieser Übersicht über die Resultate dieser Versuchsreihe ist im einzelnen folgendes zu sagen:

Hinsichtlich der verwendeten Mengen von Carbamidsalicylat war in den ersten fünf und den letzten beiden Versuchen der Gedanke massgebend, ungefähr die Menge von dem Präparat zu nehmen, die nach dem beschriebenen Vorversuch in 500 ccm kalten Wassers in Lösung gehalten wird, also etwa 2 g, bald mehr, bald, wie in den Versuchen IV, IX, X, etwas weniger.

Die verwendeten Quantitäten von Harnsäure, 0,120—0,220 g, entsprechend dem $3^1/_2$—6fachen der in reinem kaltem Wasser löslichen Menge, wurden gewählt, um der Möglichkeit ausserordentlicher Grade von Löslichkeitserhöhung durch das Präparat von vornherein Rechnung zu tragen. Da die Differenzen in der

Grösse der Löslichkeit der Harnsäure bei den ersten fünf Versuchen dazu aufforderten, das Optimum der Löslichkeit für Harnsäure empirisch zu ermitteln, so wurde das Verhältnis der Mengen des salicylsauren Harnstoffs zu denen der Harnsäure verändert — Versuch VI bis VIII: Harnsäure nach wie vor im grossen Überschuss, die Carbamidsalicylatmengen um ein Drittel ungefähr kleiner, als das betreffende Quantum Wasser bis zur völligen Sättigung aufnehmen konnte. Es war ja immerhin möglich, dass in einer nicht ganz gesättigten Lösung von Carbamidsalicylat die Löslichkeit der Harnsäure beträchtlich grösser ausfallen konnte; Versuch IV mit $^{19}/_{20}$ gesättigter Lösung schien dafür zu sprechen.

Massgebend für die Menge der Flüssigkeit war die Löslichkeit des Carbamidsalicylats in kaltem Wasser = 1:250. Es wurden 500 ccm oder, um dem beim Erhitzen entstehenden Verlust durch Verdampfung zu begegnen, in der Regel etwas mehrgenommen.

Es scheiden sich während 36—48stündigen Stehens spontan auf der Oberfläche der erkaltenden Lösung, an den Wänden und besonders am Boden des Becherglases Krystalle ab, auf dem Flüssigkeitsspiegel feinste durchscheinende weisse Plättchen, offenbar Harnsäure, am Boden und an den Wänden spiessförmige Krystalle von Harnsäure und grosse, stark das Licht brechende vom Aussehen des Carbamidsalicylats. Die Mengen, in welchen diese Krystalle ausfallen, sind bei ruhigem Stehen innerhalb 24 bis 36 Stunden sehr gering, nach 3 mal 24 Stunden etwas grösser.

Alles, was nicht krystallinisch ausgefallen, ist in Lösung geblieben. Es handelt sich also anscheinend nur darum, diese Krystalle von der Mutterlauge zu trennen, am einfachsten durch Filtrieren. Beim Abreiben der Krystalle von den Glaswänden mit einem mit Gummischuh versehenen Glasstab zeigt sich aber, dass infolge der mechanischen Erschütterung nunmehr grössere Mengen, ja bei zufällig sehr niedriger Temperatur im Zimmer während des Filtrierens recht beträchtliche Massen von Krystallen ausfallen. Auf das Filter kommen infolge dessen weit mehr Krystalle, als spontan beim ruhigen Stehen ausgefallen waren. Es sind dies aber zum grössten Teil oder vielleicht ausschliesslich Krystalle von salicylsaurem Harnstoff, sodass die auf dem Filter gesammelte Harnsäure doch annähernd die spontan, d. h. bei ruhigem Stehen ausgefallene Menge repräsentiert.

Die Menge der in Lösung gebliebenen Harnsäure ergiebt sich nun unmittelbar aus der Differenz der Mengen der zu dem Versuch verwendeten und der auf dem Filter gesammelten spontan ausgefallenen Harnsäure. Um aber ganz sicher zu gehen, habe ich auch die Menge der noch in Lösung gebliebenen Harnsäure direkt bestimmt. Hierzu wurde das wasserklare Filtrat + ein wenig Waschwasser, im Durchschnitt 460—550 ccm, erhitzt, mit 15 ccm conc. Salzsäure versetzt und 48 Stunden in der Kälte (— 10° bis + 5° C.) stehen gelassen (*Heintz*'sche Methode der Harnsäurebestimmung). Trotz der Gegenwart der Salzsäure und trotz der Winterkälte schieden sich keine Krystalle ab. Es entspricht diese Beobachtung nur den Erfahrungen, die bei der Harnuntersuchung selbst mit der *Heintz*'schen Methode gemacht worden sind. Eindampfen des Filtrats auf die Hälfte des Volums verbesserte die Wirkung der Salzsäure beim ruhigen Stehen etwas, allmählich fielen ziemlich reichlich Krystalle aus und damit, wie sich ergab, fast alle noch in Lösung gebliebene Harnsäure. Zur Vereinfachung des Verfahrens wurde daher in der Folge das Filtrat gleich auf $\frac{2}{5}$—$\frac{1}{5}$ seines Volums eingedampft; nach 48stündigem Stehen zeigten sich schöne weisse lange Krystallnadeln von Salicylsäure, einzeln an Boden und Wänden sitzend oder zu vielen Büscheln oder zu Gruppen von Sternform angeordnet, auf denen glitzernde dünne Harnsäureplättchen aufsassen.

Die kleinen Differenzen in der Tabelle zwischen den Quantitäten der verwendeten und denen der wiedergefundenen Harnsäure erklären sich aus den unvermeidlichen Verlusten. Es sei ausserdem noch bemerkt, dass das verwendete Harnstoffsalicylat gewöhnliches lufttrockenes Präparat war, wie es auch bei den einfachen Löslichkeitsbestimmungen angewendet wurde; das Trocknen bis zur völligen Gewichtskonstanz liess sich im Trockenschrank nicht gut ausführen wegen der Zersetzlichkeit der Verbindung bei höherer Temperatur, das Präparat kam also in derselben Verfassung zur Verwendung, wie es vielleicht bei der Medikation gebraucht werden würde.

Es ergiebt sich, dass die Löslichkeit von Harnsäure in gesättigter Carbamidsalicylatlösung unter den gewöhnlichen physikalischen Bedingungen beträchtlich schwankt. Sehen wir vom Versuch II, III und IV ab, aus denen eine Erhöhung der Löslichkeit der Harnsäure hervorzugehen scheint, so können wir die

ganze Reihe der übrigen Versuche mit ihren innerhalb gewisser Grenzen schwankenden Resultaten doch wohl nur dahin deuten, dass eine wesentliche Beeinflussung der Löslichkeit der Harnsäure durch den salicylsauren Harnstoff in rein wässrigen salzfreien Lösungen nicht zur Geltung kommt. Trotz des vorläufig nicht viel versprechenden Ausfalls dieser Versuche war jedoch immerhin daran zu denken, dass eine Beeinflussung der Löslichkeit der Harnsäure durch unser Präparat wohl eintreten könne, wenn zugleich Körpertemperatur und die Bestandteile des Harns zur Wirkung kommen.

Der Einfluss des Carbamidsalicylats auf die Löslichkeit der Harnsäure im Organismus.

Zunächst versuchte ich die Wirkung des Harnstoffpräparats an mir selbst. Ich hielt während 26 Tagen gleichmässige Diät: $^1/_2$ Liter Milch, Suppe, Rindfleisch und Kalbfleisch in verschiedener Zubereitung mit Gemüse, Salat und Kartoffeln, eine Tasse Kakao, Schinkenwurst in gleichmässigen Portionen, zwei Tassen Thee, zwei Glas Bier, Brot in annähernd gleichen Mengen täglich. Gerichte, welche die Harnsäurebildung steigern, wie Bries, Milz, Thymus, wurden vermieden.

Tabelle I.

Tag	Temperatur ° C.	Volum ccm	Sp. Gew.	100 ccm Harn werden neutralisiert durch ... g NaOH	Heintz g	Heintz-Tollens g	Salkowski-Ludwig g
8. II.	38°	1400	1019	—	0,569	0,643	0,714
9. II.	14°	2090	1025	—	0,917	1,028	—
10. II.	30°	1970	1017,5	0,1264	0,808	0,912	—
11. II.	19°	2200	1022	0,1280	0,682	0,798	—
12. II.	38°	2115	1017	0,1280	0,526	0,637	—
13. II.	19°	1950	1023	0,1344	0,523	0,626	—
14. II.	32°	1870	1018,5	0,1568	0,487	0,587	—
15. II.	23°	1875	1023	0,1552	0,509	0,609	—
16. II.	26°	2015	1020	0,1408	0,439	0,545	—
17. II.	30°	2045	1017,5	0,1472	0,337	0,446	—
15. III.	$14^1/_2$°	2140	1021,5	0,1344	—	—	1,152
16. III.	16°	2160	1023	0,1104	—	—	1,018
17. III.	18°	2300	1023	0,1408	—	—	0,969
18. III.	$20^1/_2$°	2000	1021	0,1440	—	—	0,992
19. III.	17°	2165	1020	0,1296	—	—	1,006

Tabelle II.

Tag	Temperatur ° C.	Volum ccm	Sp.Gew.	100 ccm Harn werden neutralisiert durch . . . g NaOH	Heintz g	Heintz-Tollens g	Salkowski-Ludwig g	Präparat g	Aus Heintzfiltrat nach Salkowski nachträglich noch ausgefällte Harnsäure . . . g
20. II.	28°	2720	1014	0,1024	0,446	0,590	—	1,0	—
21. II.	17°	2325	1021	0,1280	0,343	0,466	0,871	2,0	0,476
22. II.	25°	2090	1020	0,1264	0,376	0,487	0,799	2,0	0,423
23. II.	22°	2445	1019	0,1200	0,560	0,690	0,878	2,5	0,318
24. II.	21°	2245	1019,5	0,1424	0,597	0,713	1,090	3,0	—
25. II.	20½°	2100	1021	0,1488	0,709	0,820	0,965	4,0	0,301
26. II.	13°	2215	1023,5	0,1504	0,484	0,601	1,001	4,0	0,432
27. II.	22½°	2415	1020	0,1488	0,398	0,526	0,929	4,0	0,496
28. II.	14½°	2800	1021	0,1264	0,281	0,429	0,921	4,0	0,608
1. III.	19°	2445	1022,5	0,1360	0,521	0,650	1,082	5,0	0,550

Die ersten zehn Tage hindurch wurde kein Präparat ge-
nommen, also die normale Harnsäureausscheidung bestimmt, und
zwar zunächst nach *Heintz*, d. h. sowohl nach *Heintz*' ursprüng-
licher Vorschrift als auch in der von *Tollens* angegebenen Modifi-
kation: für jeden ccm des g a n z e n Harnfiltrats wurden 0,000048 g
Harnsäure zu der im Filterrückstand gefundenen Harnsäuremenge
zugezählt, nicht, wie es *Heintz* ursprünglich gewollt, nur pro ccm
Waschwasser. Da jedoch die Harnsäurebestimmungen nach dieser
Methode, auch mit der *Tollens*'schen Korrektion, ungenau sind,
wurde nachträglich, nach Rückkehr zu der oben angegebenen
Kost, einige Tage lang das *Salkowski-Ludwig*'sche Verfahren
(nach *Hoppe-Seyler*, Handb. d. physiol.- u. pathol.-chem. Analyse,
6. Aufl.) zur Bestimmung der normalen Harnsäureausscheidung
angewendet.

Die in beiden Tabellen unter der Rubrik „Harnsäure be-
stimmt nach *Salkowski-Ludwig*" notierte Zahl ist der Mittelwert
der sich aus mindestens zwei, in vielen Fällen aber drei paral-
lelen *Salkowski-Ludwig*-Bestimmungen der Harnsäure, ausgeführt
an je 200 ccm Harn, ergab.

Wie die Tabelle I zeigt, schwanken die Werte der täglichen
Harnsäureausscheidung nach der *Salkowski-Ludwig*'schen Be-
stimmung zwischen 0,714 und 1,152 g, während die *Heintz*'schen
Bestimmungen viel grössere Schwankungen aufweisen; die mitt-
lere Grösse der Harnsäureausscheidung beträgt also nach den

zuverlässigen Bestimmungen 0,975 g, ein Wert, der im Hinblick auf die gewählte eiweissreiche Kost als normal gelten kann.

Spez. Gewicht und Acidität erweisen sich als recht gleichmässig, auch die täglichen Harnvolume können, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, als ziemlich gleichmässig bezeichnet werden.

Nach dieser Untersuchung der normalen uns interessierenden Verhältnisse des normalen Harns wurde unter Beibehaltung der angegebenen Kost während zehn Tagen das Präparat eingenommen. Die Dosierung begann mit 1 g p. dosi et p. die und stieg bis auf 5 g p. dosi et p. die.

Die täglich ausgeschiedene Harnsäuremenge wurde nach *Heintz* resp. *Heintz-Tollens* und nach *Salkowski-Ludwig* bestimmt, gleichzeitig auch aus dem *Heintz*-Filtrat die bei Anwendung dieser Methode nicht ausgefällte Harnsäure nach *Salkowski-Ludwig* niedergeschlagen und bestimmt. Es wurde dadurch erreicht, dass auch hier von dem Harn desselben Tages gewöhnlich drei Parallelbestimmungen vorlagen, so dass sich ein sicherer mittlerer Wert der wirklichen Grösse der täglichen Harnsäureausscheidung gewinnen liess. Da es nicht uninteressant ist, die Differenzen zwischen den Ergebnissen der *Heintz*'schen und denen der *Salkowski-Ludwig*'schen Methode der quantitativen Bestimmung der Harnsäure wieder einmal zu zeigen, sind in einer eigenen Rubrik den *Heintz*'schen Bestimmungen die aus den betreffenden *Heintz*-Filtraten nach *Salkowski* ausgefällten Harnsäuremengen noch besonders gegenübergestellt.

Der nach *Heintz* mit conc. Salzsäure versetzte Harn stand 48—72 Stunden in der Kälte vor dem Fenster, sodass er also auch bei den Ende Februar und Anfang März gemachten Bestimmungen wenigstens nachts der Einwirkung einer stärkeren Abkühlung überlassen war.

Aus der Tabelle II ist folgendes ersichtlich: Spez. Gewicht und Acidität variieren innerhalb enger Grenzen. Die Acidität erscheint bei Gegenwart des Präparats nicht verändert gegenüber der Norm, das spez. Gewicht ist um $^1/_{10}$ etwa niedriger als normal. Dieser Befund ist aber erklärlich aus der offenbar durch das Präparat bedingten Verschiebung der Volumverhältnisse gegenüber der Norm. Das tägliche Harnvolum ist gegenüber dem aus der Tabelle I ersichtlichen Normalvolum, und zwar bei Gaben von 4 und 5 g meist ganz bedeutend, vermehrt; an den letzten

drei Tagen z. B. beträgt dieses Plus, das Normalvolum zu 2050 ccm angenommen, mit 2550 ccm als Mittelwert des täglichen Harnvolums 500 ccm. Sicher ist also, dass das Harnstoffsalicylat für den gesunden Organismus ein gutes Diureticum ist.

Ein eklatanter oder auch nur kaum zu bezweifelnder Einfluss unseres Präparats auf die Harnsäureausscheidung ist jedoch nicht wahrzunehmen. Wie die Tabelle zeigt, schwanken die Mittelwerte der bei Gegenwart des Carbamidsalicylats täglich ausgeschiedenen Harnsäuremengen zwischen 0,799 g als Minimum und 1,090 g als Maximum, und es ist vielleicht eine Steigerung der täglichen Ausscheidungsmengen mit der Erhöhung der Tagesgaben vom Präparat angedeutet: bei 2,5 g ist die Harnsäuremenge nahe an 0,9 g, bei 3 g steigt sie auf 1,09 g, bei 4 und 5 g hält sie sich annähernd auf dieser Höhe. Indes ergibt sich gegenüber den normalen Werten der täglichen Harnsäureausscheidung bei Vergleich der Durchschnittszahlen keine wesentliche Differenz (0,975 g beim normalen Harn — 0,950 g beim Salicylatharn), und bei Vergleich einzelner Tageswerte zeigt sich, dass die unter normalen Verhältnissen ausgeschiedene Harnsäuremenge vom 15. III., 1,152 g, in der Carbamidsalicylatperiode selbst bei den grössten Gaben des Präparats nicht erreicht wird. Alle Werte in Tabelle II liegen innerhalb oder doch nur um ein Geringes jenseits der gewöhnlich angenommenen physiologischen Grenzen (0,4—1,0), und es ist zu berücksichtigen, dass im konkreten Fall auch unter normalen Verhältnissen ziemlich viel Harnsäure ausgeschieden wurde. Ein Einfluss des Präparates auf die Grösse der täglichen Harnsäureausscheidung, sei es durch grosse Einzeldosen, sei es durch Summierung mittlerer und grosser Tagesgaben, ist also nicht in eindeutiger Weise nachgewiesen.

Unangenehme Begleiterscheinungen, die der therapeutischen Verwertung des Carbamidsalicylats entgegenständen, scheinen durch das Präparat nicht hervorgerufen zu werden. Ohrenklingen und Ohrensausen wurde an mehreren Tagen in wechselnder Stärke und Dauer beobachtet, und zwar bei Dosen von $2^1/_2$ g an. Diese Wirkung, welche offenbar auf die Salicylsäure unseres Harnstoffsalzes zurückzuführen ist, stellte sich, nachdem das Präparat morgens um 8^h, und zwar die Tagesdosis auf einmal genommen worden war, bald in den ersten Nachmittagsstunden

bald erst gegen 4^h p. m. ein und hielt verschieden lang an, gewöhnlich mehrere Stunden, einmal (24. II., 3 g) von 12^h mittags bis 12^h nachts. Die Intensität des Ohrensausens war verschieden, jedoch nie so bedeutend, dass es sehr störend gewesen wäre. Am längsten dauerte es bei der ersten Einnahme von 4 g (25 II.), am 26. II. und am 28. II. wurde es nicht beobachtet, am 27. II. (4 g) war es sehr schwach und kurz, am 1. III. (5 g) war es zwischen 12 und 1^h mittags ziemlich stark.

Das Ergebnis der täglichen Untersuchung des Salicylatharns auf Eiweiss und auf Zucker war stets negativ.

Salicylsäure wurde natürlich immer sehr reichlich im Harn gefunden (Eisenchloridprobe). Beim Versetzen des Harns mit verdünntem Fe_2Cl_6 entstand stets eine dunkelviolette Färbung der Flüssigkeit und ein starker Niederschlag von Phosphaten. Auf vorsichtigen Zusatz sehr verdünnter Salzsäure verschwand dieser Niederschlag und die Violettfärbung trat deutlicher hervor.

Die nächsten Tage nach Beendigung des Versuchs, d. h. am 2., 3. und 4. III., wurde der Harn auf Salicylsäure untersucht. Schon am Morgen des zweiten Tages ergab die gewöhnliche Prüfung im Reagensglas nur mehr ein ganz schwaches Violett, am Nachmittag desselben Tages trat bei der Prüfung im Reagensglas auf Zusatz von verdünntem Eisenchlorid nur noch eine schwache rötliche Verfärbung auf. Um Gewissheit zu bekommen, ob Salicylsäure noch im Harn sei, wurden 250 ccm auf $^1/_3$ ihres Volums eingedampft, mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, filtriert, das Filtrat auf 25 ccm eingedampft, mit einigen ccm conc. Salzsäure versetzt und im Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der ätherischen Lösung färbte sich auf Zusatz ganz verdünnter Eisenchloridlösung zart blauviolett, enthielt also noch Salicylsäure. Am dritten Tage war auch im Ätherauszug Salicylsäure nicht mehr nachzuweisen.

Tierversuch.

Zur weiteren Klarstellung der Wirkungsweise des Carbamidsalicylats wurde ein Tierversuch in Angriff genommen.

Als Versuchstier diente eine allem Anschein nach ganz gesunde junge Hündin von ungefähr 7 kg Gewicht. Das Tier wurde zunächst auf eine bestimmte Kost gesetzt, und zwar er-

hielt es täglich 600 ccm Milch und ein Milchbrot, beides auf eine Morgen- und Abendration gleichmässig verteilt, dazu Wasser in ausreichender Menge. Es wurde in einem Isolierkäfig in einem gleichmässig temperierten Raum gehalten. Der Boden des Käfigs hatte einen Ablauf, unter dem ein Glas zum Auffangen des Harns bereit stand. Im Interesse einer genauen zeitlichen Abgrenzung der einzelnen Tagesharne wäre Entleerung der Blase durch Katheter sicherlich vorzuziehen gewesen; allein die Hündin liess sich schlechterdings nicht ohne weiteres katheterisieren, und da Tier jeden Tag zu fesseln wollte ich begreiflicherweise vermeiden. Dass unter diesen Umständen während des Versuchs beträchtliche Schwankungen in den Tagesmengen des spontan gelassenen Harns auftraten, kann nicht weiter auffallen, umso weniger, als der Hund den Urin sehr lange anzuhalten pflegte. Trotz alledem zeigten sich die Mengen der täglich ausgeschiedenen Harnsäure, wenigstens solange der Hund kein Präparat bekam, ziemlich konstant.

Tabelle I.

Tag	Temperatur ° C	Sp. Gew.	Volum ccm	Harnsäure nach Salk.-Ludwig g	Präparat g
17. V.	21°	—	80	0,011	—
20. V.	23½°	1015,5	206	0,019	—
21. V.	18°	1032	165	0,021	—
22. V.	17°	1018	155	0,018	—
26. V.	17½°	1018	430	0,017	—
9. VI.	19°	1017	430	0,014	—

Tabelle II.

10. VI.	21°	1027	280	0,012	1,0
11. VI.	21°	—	275	0,028	1,0
12. VI.	21°	1034	300	0,017	1,0
13. VI.	21½°	1018	640	0,021	1,0
14. VI.	19°	1021,5	356	0,013	1,0
15. VI.	17½°	1029,5	210	0,010	2,0
16. VI.	19½°	1024	325	0,007	2,5
17. VI.	19½°	1018	694	0,022	3,0

Der Hund erhielt zunächst zehn Tage lang das angegebene Futter allein, ohne Präparat, und es wurden eine Anzahl Bestimmungen der normalen Tagesgrösse seiner Harnsäureaus-

scheidung nach *Salkowski-Ludwig* gemacht. Die hierbei sich ergebenden Werte schwankten zwischen 0,011 und 0,021 g. Diese Schwankungen erklären sich sehr wohl aus der Ungleichheit der Volumina der von mir gesammelten einzelnen Tagesharne. Im Mittel betrug die tägliche Harnsäureausscheidung 0,017 g.

Nach einer 12tägigen Zwischenperiode (vom 26. V. bis 7. VI.), während welcher der Hund sein gewöhnliches gemischtes Futter erhielt, wurde zur Prüfung der Wirkung des Carbamidsalicylats übergegangen. Vom 7. VI. an bekam der wieder in seinen Käfig verbrachte Hund die alte Kost von 600 ccm Milch, einem Weissbrot und Wasser und vom 10. VI. ab dann den salicylsauren Harnstoff, anfangs 1 g, später 2 und 3 g täglich, in Fleischbrocken. Er nahm die gehackten Fleischbrocken, die das Präparat leidlich einhüllten, anfangs ziemlich gern, bald aber stellte sich neben einer geringen Verminderung der Fresslust überhaupt eine Abneigung gegen das doch nicht so ganz vollständig vom Fleisch umhüllte Präparat, das die Rachenschleimhaut reizte, ein, und die letzten Tage musste ihm das Fleisch in den Schlund gestopft werden. Ich hatte, wie bemerkt, den Eindruck, dass das Präparat die Fresslust des Tiers im ganzen herabsetzte. Eine solche Wirkung des Harnstoffsalicylats würde übereinstimmen mit einer von Herrn Professor Dr. *Eversbusch* mir mündlich mitgeteilten klinischen Beobachtung, dass nämlich längerer Gebrauch von reinem Harnstoff als Diureticum dyspeptische Erscheinungen — Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit — hervorruft.

Die spezifischen Gewichte der Harne der einzelnen Tage zeigen beträchtliche Differenzen, was wohl mit den grossen Schwankungen der täglichen Harnmengen im Zusammenhang steht. Die Bestimmungen der täglichen Harnsäureausscheidung, wieder nach *Salkowski-Ludwig*, ergaben, wie die Tabelle zeigt, ähnliche Schwankungen wie während der Normaltage; die Tagesmengen variieren zwischen 0,028 und 0,007 g. Weder zeigt sich bei fortlaufender Verabreichung täglicher Gaben von 1 g eine allmähliche Summierung der erwarteten Wirkung des Präparats, noch erzeugt die Steigerung der Zufuhr von 1 g auf 2 und 3 g eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung gegenüber der Norm oder der täglichen Ausscheidungsmenge bei 1 g, nicht einmal im Durchschnitt: durchschnittlich wurden nach der Tabelle während der 8tägigen Verabreichung von Präparat täglich ausgeschieden

0,016 g Harnsäure, in der Norm dagegen, wie sich aus der 6tägigen Vorperiode ergab, 0,017 g.

Die tägliche Harnmenge ist bei Zufuhr des Präparats, wie ein Blick auf die Tabellen lehrt, gegenüber der Norm unzweifelhaft vermehrt: die Durchschnittsmenge unter normalen Verhältnissen betrug 240 ccm, nach Eingabe des salicylsauren Harnstoffs wurden 380 ccm täglich ausgeschieden.

Bei der Untersuchung auf Zucker mittels der Trommer'schen Probe löst sich das Kupferhydroxyd klar mit dunkelbraunschwarzer Farbe auf und wird bei längerem Kochen reduziert zu gelbem Kupferoxydulhydrat oder rotem Kupferoxydul, die Reaktion ist aber augenscheinlich nicht auf Zucker zurückzuführen, wie die Art des Auftretens des Kupferniederschlags zeigt.

Die Prüfung auf Eiweiss im Carbamidsalicylatharn ergibt sowohl mit der Kochprobe wie mit Essigsäure-Ferrocyankalium geringe Trübungen, ein Befund, der beim Hund als normal betrachtet wird; unser Hund hatte auch schon vor der Fütterung mit dem Präparat schwache, aber deutliche Spuren von „Eiweiss" im Urin.

Nachdem die im vorstehenden mitgeteilten Erfahrungen über die Wirkung des Harnstoffsalicylats am gesunden Menschen und am Hund gewonnen waren, kam es vor allem darauf an, die Wirkung des Präparats am erkrankten Organismus kennen zu lernen. Selbstverständlich waren für diese Versuche, wenn irgend möglich, Fälle von ausgesprochener harnsaurer Diathese heranzuziehen. Da mir bei Abschluss des Tierversuches ein geeigneter Fall von Arthritis urica nicht zur Verfügung stand, so begnügte ich mich vorläufig mit einem Versuch an einer Patientin mit Arthritis deformans, wiewohl ich mir natürlich sagen musste, dass bei dieser Pat., deren Erkrankung ja nichts mit einer Störung auf dem Gebiet der Harnsäureproduktion und -ausscheidung zu thun hatte, die Wirkung des Präparats kaum in anderer Weise zu Tag treten würde als beim Gesunden.

Zunächst berichte ich daher über die Ergebnisse meiner Untersuchungen an einer der hiesigen Kreisirrenanstalt angehörenden Patientin mit Arthritis deformans, die mir von Herrn Prof. *Specht* gütigst überlassen wurde, und deren Überwachung bei der Durchführung des Versuchs zu übernehmen Herr Dr. *Ötter* die grosse Freundlichkeit gehabt hat.

Marie Föttinger, Restaurateursgattin, 45 Jahr alt, mittelgross, von schlechtem Ernährungszustand, mit Kontrakturen infolge von Arthritis deformans an den Ellbogen-, Hand- und Fingergelenken, ebenso an Knie-, Fuss- und Zehengelenken, leidet seit mehr als 20 Jahren an maniakalischen Exaltationszuständen. Zur Zeit meiner Untersuchungen befindet sie sich in einer Periode vollständiger Ruhe und Zufriedenheit, isst mit Appetit bei den einzelnen Mahlzeiten ihre ganze Portion und nimmt das Präparat ohne Anstand. Die Kost der Patientin ist die in der Irrenanstalt gebräuchliche zweite Kost: drei Tassen Kaffee mit Milch und drei Weissbrötchen, eine Tasse Bouillon mit Ei, mittags Fleischsuppe, Rindfleisch mit Gemüse, Braten mit Salat, abends Suppe, Fleischspeisen verschiedener Art mit Salat oder Kompot und Kartoffeln. Der Urin, der ohne Verluste aufgesammelt werden kann, ist stark getrübt, hellgelb, enthält nie Ziegelmehlsediment oder Harnsäurekrystalle, ist frei von Zucker und Eiweiss, auch bei Aufnahme des Präparats. Mehr als 3 g des Harnstoffsalicylats täglich werden der Pat. in den ersten Tagen nicht gegeben. Diese werden gut vertragen; zu höheren Dosen kann nachher aber überhaupt nicht übergegangen werden, da die Pat. mittlerweile wieder ihre manischen Zustände bekommt. Wie die Tabelle zeigt, sind Volum und Acidität des Harns ziemlich bedeutenden Schwankungen unterworfen. Die täglichen Harnmengen schwanken zwischen 190 und 600 ccm, die Acidität zwischen 0,10 und 0,24 g NaOH. Die täglichen Harnmengen dagegen differieren anscheinend nicht wesentlich unter einander; gegenüber den als Norm angenommenen Ausscheidungsgrössen erscheinen sie ganz beträchtlich vermindert.

Bei andauerndem Gebrauch des Präparats macht sich eine entschiedene Zunahme der Diurese bemerkbar, obwohl die physiologischen täglichen Harnmengen, auch die niedrigen des normalen Weibes (1300 ccm), nicht ganz erreicht werden. Allerdings ging die Dosierung auch gar nicht über 2—3 g p. die hinaus. Gegen Ende des Versuchs scheint die diuretische Wirkung wieder nachzulassen.

Die Harnsäureausscheidung wird nach den Zahlen in der Tabelle von dem Präparat nicht beeinflusst; sie erhebt sich nicht über die vor dem Gebrauch des Harnstoffsalicylats beobachtete Ausscheidungsgrösse, und auch nur von einer Annäherung an das Normalminimum (0,4 g) kann keine Rede sein.

Das spez. Gewicht zeigt im ganzen normale Werte.

Tag	Temperatur	Volum ccm	Spez. Gew.	100 ccm Harn werden neutralisiert durch . . . g NaOH	Harnsäure g	Präparat g
29. VI.	19°	370	1026	—	0,113	0
30. VI.	16°	500	1025	0,2480	0,213	0
1. VII.	17°	600	—	—	—	0
2. VII.	17°	550	—	—	—	0
3. VII.	21°	195	1021	0,1008	—	0
4. VII.	17°	660	1020	0,1616	0,136	1
5. VII.	—	—	—	—	—	2
6. VII.	19°	1155	1015	0,1296	0,198	2
7. VII.	19°	1215	1013	0,1232	0,183	2
8. VII.	17°	395	1022	0,2160	0,132	3
9. VII.	Anfall der Patientin					0
10. VII.	18°	790	—	0,2232	—	2

Der Einfluss des Carbamidsalicylats in diesem Fall von Arthritis deformans bei gleichzeitiger geistiger Störung lässt sich also dahin resumieren: Schon in kleinen Mengen energische Erhöhung der Diurese; Wirkungslosigkeit auf die Harnsäureausscheidung, wenigstens in den Dosen, welche dieser Pat. zugeführt wurden. Ich möchte aber die Wirkungslosigkeit unseres Präparats in dem vorliegenden Fall, der ja wohl zur Prüfung der fraglichen spezifischen Wirkung nicht besonders geeignet war, doch noch ausdrücklich betonen, weil sich bei der Pat. Föttinger in der Vorperiode herausgestellt hatte, dass ihre gewöhnliche Harnsäureausscheidung sehr klein war, und weil man danach vielleicht erwarten durfte, eine deutliche Steigerung in dieser Beziehung durch Eingabe des Präparats auftreten zu sehen.

Des weiteren wurden zwei Patienten mit unzweifelhafter echter Gicht zu Versuchen mit dem Harnstoffsalicylat herangezogen.

Franz Hertle, 60 Jahre alt, bis vor 2 Jahren Schweizer und Käser, seitdem als Taglöhner bei Erdarbeiten beschäftigt, Alkoholist mässigen Grads (täglich etwa 1 l Bier und einige Gläser Schnaps), nach seinen Angaben nicht familiär zu Gicht disponiert, hatte seiner Erzählung nach vor 2 Jahren zum ersten Mal einen typischen Gichtanfall: das rechte erste Metatarsophalangealgelenk war geschwollen, die Haut darüber gerötet, die Stelle sehr druckempfindlich; wenige Tage später schwoll die homologe Körperstelle auch auf der linken Seite an. Pat. war damals drei

Wochen lang arbeitsunfähig. Ein halbes Jahr danach kehrten dieselben Erscheinungen wieder, jedoch in geringerer Intensität. Im Frühjahr 1898, also etwa 6 Monate bevor Pat. hier zur Beobachtung kam, stellte sich abermals schmerzhafte Schwellung, diesmal im linken Hand- und Ellenbogengelenk, ein. Nach 14tägiger Behandlung in einem Krankenhaus waren die Erscheinungen zurückgegangen. Schon nach wenigen Wochen trat jedoch eine neuerliche starke, äusserst schmerzhafte Schwellung des linken ersten Metatarsophalangealgelenks und des linken Fussgelenks auf, die sich allmählich verlor. Im August 98 schwoll das linke Fussgelenk an, die Schwellung ging nach einigen Tagen Schonung zurück. Von 25. X. bis 2. XI. 98 lag Pat. in der hiesigen medizinischen Klinik wegen Schmerzen in den Füssen, jedoch ohne irgendwelches objektives Symptom, insofern als an den Füssen nirgends Schwellung oder Rötung zu sehen war. Die Diagnose war daher unsicher, zumal da im Lauf einer Woche die Beschwerden sich vollkommen hoben. Am 9. XI. stellten sich abermals Schmerzen, am 10. XI. Schwellung im linken Fussgelenk ein; als Pat. am 11. XI. in die Klinik wieder eintrat, war das linke Fussgelenk ziemlich stark geschwollen und gerötet, schmerzhaft, sehr druckempfindlich, in der Beweglichkeit etwas, aber nur wenig beschränkt; andere Gelenke waren nicht betroffen. Die Körpertemperatur war etwas gesteigert, mittags 37,8, abends 37,5. Allgemeinbefinden wenig gut. Es lag offenbar ein akuter Gichtanfall vor. Bleiwasserumschläge bewirkten eine rasche Abnahme der Schwellung des erkrankten Gelenks; aber am Abend des 13. XI. schwoll das linke erste Metatarsophalangealgelenk unter lebhafter Rötung und Schmerzhaftigkeit an, jedoch ohne Erhöhung der Körpertemperatur. Am 14. XI. traten Schmerzen im linken Ellbogengelenk auf unter starker Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Gelenks, aber ohne Schwellung, während das linke Metatarsophalangealgelenk noch sehr schmerzhaft und geschwollen war. Im Lauf des 15. XI. liessen alle diese Erscheinungen sehr an Stärke nach, am 16. XI. war nur noch sehr wenig objektiv nachzuweisen, auch die Schmerzen waren viel geringer geworden und das Allgemeinbefinden hatte sich erheblich gebessert. Vom 17. XI. bis zur Entlassung des Pat. am 19. XI. findet die objektive Untersuchung nichts Abnormes mehr an den Gelenken, weder schmerzhafte Schwellung und Rötung noch Funktionsbehinderung. Es wird aber dem Pat. geraten, noch einige Tage in der Klinik sich zu erholen, er besteht jedoch am 19. XI. darauf, entlassen zu werden. Zweifellos handelte es sich in unserem Falle um echte Gicht, und zwar um das sechste Recidiv.

Die Kost bestand in der im hiesigen Krankenhaus üblichen sog. zweiten Kost: mittags Suppe mit verschiedenen Einlagen, Rindfleisch, Gemüse, abends Suppe und Wurst; 2 Tassen Milch, einer Tasse Kaffee (à 250 ccm), einem Glas Bier, 4 Weissbroten, 260 g Schwarzbrot. Die Ordination beschränkte sich auf Bleiwasserumschläge; innerlich wurde dem Pat. versuchsweise unser Präparat, und zwar in Dosen von 5 g, verabreicht. Der Urin des

Pat. war während der Zeit vom 11.—19. XI. ziemlich klar, hellgelb, enthielt nie Eiweiss oder Zucker, nie Ziegelmehlsediment oder ausgefallene Harnsäurekrystalle.

Infolge der anfänglichen Unbrauchbarkeit des sehr eigenwilligen Patienten, der seinen Urin trotz ausdrücklichen Verbots die ersten Tage immer wieder wegschüttete, konnte erst von 15. XI. ab der Harn auf seinen Gehalt an Harnsäure quantitativ untersucht werden, also zu einer Zeit, da die Erscheinungen des akuten Gichtanfalls bereits im Rückgang begriffen waren

Tag	Temperatur	Volum ccm	Spez. Gew.	100 ccm Harn werden neutralisiert durch ... g NaOH	Harnsäure g	Präparat g
15. XI.	19°	1760	1017,5	—	0,402	0
16. XI.	15°	1755	1017	0,1408	0,441	5
17. XI.	17°	1800	1016,5	0,1344	0,362	5
18. XI.	15°	2460	1015,5	0,1168	0,371	5
19. XI.	15°	1255 in $^2/_3$ Tag.	1015,5	—	—	5

Es zeigt sich die Urinmenge und das spez. Gew. annähernd normal, die täglich ausgeschiedene Harnsäuremenge an der Grenze des normalen Wertes (0,4 g als Minimum der Norm genommen). Vom 16. XI. ab bekam Pat. Harnstoffsalicylat in Dosen von 5 g pro die. Wie aus der kleinen Tabelle hervorgeht, blieb das Präparat ohne irgendwelche Wirkung auf die Grösse der täglichen Harnsäureausscheidung; von 0,44 g fällt sogar die Menge der Harnsäure bis auf 0,37 bis 0,36 g. Das, was fast regelmässig bei Gichtkranken zu beobachten ist, das Absinken der Harnsäureausscheidung unter den normalen Wert, war also auch hier eingetreten. Die an das Präparat zu stellende Forderung, die Menge der täglich ausgeführten Harnsäure über die Norm zu erhöhen, hatte sich nicht erfüllt.

Aber auch auf die Diurese übte das Harnstoffsalicylat hier keinen eklatanten Einfluss aus. Die Harnmengen vom 16. und 17. XI. sind normal und gleichen denen, die Pat. ohne Einnahme des Präparats aufwies. Am 3. Tag tritt allerdings eine beträchtlichere Vermehrung der Harnmenge ein, doch schon am 19. XI. kehrt das Volum zur Norm zurück. Leider musste der Versuch abgebrochen werden, da der Pat. das Spital verliess.

Ein Einfluss des Präparats auf das Allgemeinbefinden war weder im günstigen noch im ungünstigen Sinn zu bemerken. Der Appetit blieb ungestört, ebenso die Verdauung; kein Ohrensausen. Der Harn blieb eiweiss- und zuckerfrei.

Der letzte Versuch wurde ebenfalls an einem Fall mit echter Arthritis urica, und zwar in der Zeit zwischen zwei Anfällen, vorgenommen.

Johann Ruppert, 76 Jahr, Gärtner bei einem Brauereibesitzer, war früher lange Zeit Bursch gewesen. Über hereditäre Verhältnisse ist nichts von ihm zu erfahren, ebensowenig Sicheres über frühzeitige Exzesse in Baccho; stärkeres Potatorium in den letzten Jahrzehnten sicher erwiesen. Mit 20 Jahren trat er in eine Brauerei ein. 22 Jahre alt bekam er seinen ersten typischen Gichtanfall: die beiden ersten Metatarsophalangealgelenke schwollen unter starker Rötung und Schmerzhaftigkeit an. In den folgenden Jahren wurden während der Anfälle auch eine Reihe anderer Gelenke befallen, zunächst die übrigen Metatarsophalangealgelenke beider Füsse, dann auch Fussgelenk und Knie und anscheinend ziemlich gleichzeitig damit Handgelenk und Fingergelenke. Als er mit 62 Jahren, also 40 Jahre nach seinem ersten Gichtanfall, zum ersten Mal in der hiesigen medizinischen Klinik zur Beobachtung kam, bot er folgendes Bild: Beiderseits die Hand- und sämtliche Fingergelenke deformiert und akut geschwollen, schmerzhaft, ihre Beweglichkeit stark eingeschränkt, der ganze Handrücken und die Gelenkenden der Phalangen sehr stark aufgetrieben, bei Bewegung der letzteren gegen einander grobes Reiben. Das linke Kniegelenk zwar nicht geschwollen, aber schmerzhaft und in seiner Beweglichkeit beschränkt. Fussgelenk frei. Sämtliche Metatarsophalangealgelenke deformiert, die Gelenkkapseln walnussgross aufgetrieben. Die Stellung der Zehen ganz regellos, der Hallux beiderseits schräg nach aussen umgelegt. Im übrigen Patient ganz normal; Allgemeinbefinden gut; kein Fieber. Im Urin kein Eiweiss. Seit dieser ersten Behandlung war Pat. 16mal zur Behandlung akuter Gichtanfälle längere Zeit, in der hiesigen medizinischen Klinik, von 1891 an jedes Jahr ein bis zwei Mal. Im Durchschnitt hat er in dieser Zeit jährlich etwa 10 Anfälle gehabt, im Frühjahr und Herbst gewöhnlich mehrere hinter einander; im Krankenhaus selbst wurden eine ganze Reihe typischer Gichtattacken beobachtet. Ende 1890 trat zum ersten Mal Eiweiss in seinem Harn auf; damals wurden auch die starken Auftreibungen an den Händen und an den Füssen incidiert und neben Eiter Massen von Harnsäure und harnsauren Salzen entleert, sodass an der gichtischen Natur des Leidens auch nicht der leiseste Zweifel mehr bestehen konnte. Hände und Füsse waren jedesmal und am stärksten betroffen, daneben immer — es war dies nach den einzelnen Anfällen verschieden — eine Anzahl anderer Gelenke: bald ein, bald beide Fussgelenke, ferner Kniegelenk, Schulter- und Ellbogen-

gelenk; einmal die Synchondrose zwischen der ersten linken Rippe und dem Sternum; ferner war während eines Anfalls Anfang 1898 die Haut der beiden Unterschenkel ödematös geschwollen. Am 22. X. 1898 hatte Pat. seinen letzten Anfall. Bei seiner Aufnahme in die Klinik am 28. X. zeigen sich, neben den chronischen Deformationen an den Phalangen von Hand und Fuss, beide Füsse sehr stark geschwollen und äusserst schmerzhaft; auf dem Rücken der linken Hand, über dem Ulnarrand, besteht ein hühnereigrosse fluktuierende äusserst schmerzhafte Geschwulst, die Haut über ihr stark gerötet. Allgemeinbefinden schlecht; Steigerung der Körpertemperatur auf 38,0—38,5; Urin etwas trüb, 850 ccm, enthält Eiweiss ($^1/_3$ ‰ *Esbach*), ausserdem mässig viele granulierte, ganz vereinzelte epitheliale Cylinder und reichlich weisse Blutzellen. Körpergewicht 110 ℔. Unter Behandlung mit Salipyrin und durch Einwicklungen der betroffenen Stellen gehen die akuten Erscheinungen schnell zurück. Zu Beginn der quantitativen Harnsäurebestimmungen des Urins am 24. XI. besteht noch der grosse Gichtknoten an der linken Hand und die kleinen Schwellungen an den Füssen, aber alle akut entzündlichen Erscheinungen sind vollkommen verschwunden, der Anfall ist also bei Aufnahme der Harnuntersuchungen bereits vorüber, die Stoffwechselverhältnisse, wie sie während der Dauer meines Versuchs vorliegen, sind die der chronischen Gicht.

Tag	Temperatur	Volum ccm	Spez. Gew.	100 ccm Harn werden neutralisiert durch . . . g NaOH	Harnsäure g	Eiweiss	Präparate g
4. XI.	15°	1370	1012,5	—	0,315	vorhanden	0
6. XI.	15°	2065	1009	—	0,344	vorhanden	0
7. XI.	15°	1840	1010,5	0,0816	0,302	vorhanden	0
8. XI.	15°	1395	1011	—	—	vorhanden	0
9. XI.	15°	1885	1010,5	0,0976	0,355	$^1/_3$ ‰ *Esbch*	0
10. XI.	15°	1500	1011,5	0,0944	0,271	vorhanden	0
11. XI.	15°	2015	1010,5	—	—		0
12. XI.	15°	1750	1009,5	—	—		0
13. XI.	15°	1950	1009	—	—	vorhanden	5
14. XI.	15°	1500	1010	—	—	vorhanden	5
15. XI.	15°	1675	1011,5	—	0,323	$^1/_4$ ‰ *Esbch*	4
16. XI.	14°	1505	1012,5	0,0976	0,413	$^1/_5$ ‰ „	ausgesetzt
17. XI.	15°	1555	1010,5	0,0992	0,266	$^1/_5$ ‰ „	3
18. XI.	15°	1800	1010	0,1056	0,305	$^1/_3$ ‰ „	3
19. XI.	17°	1965	1011,5	0,1104	0,276	$^1/_4$ ‰ „	3
20. XI.	15°	2090	1010	0,1024	0,335	$^1/_3$ ‰ „	definitiv
21. XI.	15°	1990	1010,5	—	—	$^1/_4$ ‰ „	ausgesetzt
22. XI.	15°	2000	—	—	—	vorhanden	
23. XI.	15°	1890	1008,5	—	—	vorhanden	
24. XI.	15°	1950	1010,5	—	—	$^1/_2$ ‰ *Esbch*	

Wie die Tabelle zeigt, waren die täglich ausgeschiedenen Harnsäuremengen des Pat. konstant subnormal; das Minimum der normalen Ausscheidungsmenge pro die wurde überhaupt nicht erreicht; der höchste Wert war 0,35 g, diesem steht gegenüber ein kleinster Wert von 0,27 g.

Die Einverleibung des Harnstoffsalicylats alterierte diese Zahlenverhältnisse nicht. Es wurde zwar einmal das physiologische Minimum mit 0,41 g erreicht, aber im ganzen schwankten die Ausscheidungsmengen doch um 0,3 g, an zwei Tagen gingen sie bis auf 0,27 und 0,26 g herunter. Eine Beeinflussung des Organismus im Sinne einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung fehlt demnach vollständig.

Die täglichen Harnmengen waren zuletzt, offenbar durch das Präparat, unzweifelhaft etwas erhöht, aber nicht wesentlich. Die Tage eingerechnet, an denen nach Schluss der Zufuhr von Präparat noch Salicylsäurereaktion im Harn vorhanden war, an denen also das Harnstoffsalicylat noch seine Wirkung aller Wahrscheinlichkeit nach ausüben konnte, ergibt sich im Durchschnitt ein Tagesquantum von etwa 1800 ccm, während bei Abwesenheit des salicylsauren Harnstoffs im Mittel 1700 ccm ausgeschieden wurden. Die postulierte Wirkung des Präparats auf die Harnsäureausscheidung ist also auch bei diesem Gichtkranken, wie bei dem Pat. Hertle, vollkommen ausgeblieben; dagegen ist die Beeinflussung der Diurese bei Gicht durch den Befund auch an dem Pat. Ruppert bestätigt worden.

Die Acidität erscheint, soweit sie bestimmt wurde, bei Darreichung des Präparats gegenüber der Norm um ein Geringes erhöht. Das spezifische Gewicht ist unverändert geblieben. Ebenso war in der Färbung des Harns kein Unterschied zu konstatieren, er war immer etwas trüb und blassgelb, wie zuvor. Sedimentum lateritium oder krystallinische Harnsäure ist nie ausgefallen, selbst nicht in Harnresten nach mehrtägigem Stehen, ohne Unterschied, ob Präparat gegeben worden war oder nicht. Der Eiweissgehalt blieb unverändert, ebensowenig erfuhr der Gehalt des Urins an Formelementen, weder quantitativ noch qualitativ, eine Veränderung. Zucker trat auf das Präparat hin nicht auf.

Die fortgesetzte Darreichung des Harnstoffsalicylats stiess bei dem Pat. Ruppert schon nach wenigen Tagen insofern auf

Schwierigkeiten, als die Toleranz für Dosen von 5 und 4 g ganz schlecht war. Schon am dritten Tag bekam der Pat. Aufstossen und Druckgefühl im Magen, offenbar infolge einer durch das Präparat hervorgerufenen Reizung der Magenschleimhaut, wie das ja von reinem Harnstoff und von reiner Salicylsäure bekannt ist. Nach eintägiger Pause wurden aber 3 g mehrere Tage hindurch gut vertragen, dann jedoch auch sie nicht mehr, sodass mit der Medikation abgebrochen werden musste. Es ist diese nachteilige Wirkung auf den Magen eines so alten Mannes, wie es unser Patient war, an sich nicht verwunderlich, aber doch ein Umstand, der in Rechnung zu ziehen ist.

Die Kost des Pat. wurde für die Dauer des ganzen Versuchs qualitativ wie quantitativ möglichst gleichmässig gestaltet. Pat. bekam täglich mittags Schleimsuppe 370 g, Mehlspeise 200 g, Kompot 140 g; abends Schleimsuppe 350 g, Kalbfleisch 120 g; ausserdem vier Tassen Milch, 1 Tasse Kaffee, ½ Liter Bier, 3 Weissbrote und wurde gehalten, auch alles wirklich zu verzehren.

Trotz der Gleichförmigkeit der Ernährung, trotzdem Pat., der sich nach seinem ganzen Verhalten zu einem derartigen Versuch vortrefflich eignete, ständig zu Bett lag, und trotzdem jede kleinste Menge Urin aufgefangen wurde, enthalten die Zahlen der mitgeteilten Versuchsreihe zweifelsohne gewisse Ungenauigkeiten insofern, als man nicht genau weiss, ob auch täglich gleich grosse Mengen der aufgenommenen Nahrung resorbiert wurden oder ob nicht durch Schweisse Alterierungen der Harnbildung mitunterliefen. Es gilt das in gleicher Weise von allen anderen hier mitgeteilten Versuchsreihen, bei denen ebenfalls so exakt als möglich verfahren wurde. Und ausserdem ist beim Vergleich der Resultate aller in dieser Arbeit mitgeteilten Einzelbefunde unter einander immer noch der Umstand zu erwägen, dass eben verschiedene Organismen verschieden arbeiten. Aber das alles sind Mängel, die bei jeder derartigen Stoffwechseluntersuchung nicht vollkommen umgangen werden können.

Zum Vergleich der harnsäurelösenden und der diuretischen Wirkung des von mir untersuchten Harnstoffsalzes der Salicylsäure mit der in der gleichen Richtung sich bewegenden Wirkung des reinen Harnstoffs machte ich eine Reihe von Tagen hindurch an mir selbst einen Versuch mit Harnstoffdosen, wie sie ungefähr den früher angewendeten des Salicylats entsprechen.

Tag	Temperatur	Volum ccm	Spez. Gew.	100 ccm Harn werden neutralisiert durch . . . g NaOH	Harnsäure g	Harnstoff g
2. IX.	14°	1510	1024	0,1648	0,870	5
3. IX.	16°	1900	1023	0,1088	1,002	5
4. IX.	28°	2510	1014	0,1216	1,022	5
5. IX.	20°	1855	1020	0,1888	0,901	5
6. IX.	20°	1615	1021	0,1920	0,929	5
7. IX.	24°	2220	1015	0,1520	1,074	0
8. IX.	24°	1255	1021	0,2512	—	0
9. IX.	29½	1375	1022	0,2000	1,168	0

Die Kost war, einem Wechsel äusserer Verhältnisse entsprechend, gegenüber jenen ersten Versuchen (S. 17) etwas verändert, sie bestand aus täglich zwei Tassen Kakao, mittags Fleischsuppe mit verschiedenen Einlagen, Rindfleisch mit Gemüse, Braten mit Salat, Obst, abends Schinken, Cervelatwurst mit Butterbrot in annähernd gleichen Mengen, ferner 1 Liter Bier und 500 ccm Wasser. Die normale Harnausscheidung belief sich nach der Tabelle auf etwa 1300 ccm, die tägliche Harnsäuremenge betrug ca. 1 g.

Dem steht gegenüber bei einer täglichen Zufuhr von 5 g Carbamid eine Harnabsonderung von etwa 1800 ccm, also eine Vermehrung von etwa 500 ccm pro die. Die Harnsäureausscheidung ist unverändert, 1 g im Durchschnitt.

Bei Einverleibung von Harnstoffsalicylat ist das Verhältnis der Harnsekretion sowie der Harnsäurebildung zur Norm annähernd das gleiche, wie nach Eingabe von reinem Harnstoff (S. 18): die Harnsäureausscheidung nicht oder kaum alteriert, die Harnmengen vermehrt um etwa 550 ccm pro die. Auffällig ist das starke Ansteigen der Urinmengen am 4. IX. von 1900 auf 2500 und am 7. IX., dem ersten Tag, an dem kein Harnstoff mehr genommen wurde, von 1615 auf 2220 ccm, obwohl die Flüssigkeitszufuhr ganz die gleiche blieb. Ich habe den Eindruck, dass der fortgesetzt eingeführte Harnstoff bis zu einem gewissen Grad im Organismus zurückgehalten wird und erst, wenn eine bestimmte Grenze in dem Harnstoffgehalt des Bluts und der Säftemasse erreicht ist, nun auf einmal durch Kumulativwirkung die Nierenepithelien veranlasst, grosse Flüssigkeitsmengen

durchtreten zu lassen. Am nächsten Tag sinkt die Diurese dann um so steiler ab, in meinem Versuch von 2510 auf 1855 bezw. von 2220 auf 1255 ccm — obwohl in den beeinflussenden Faktoren nicht die geringste Veränderung vorgegangen war.

Der Vergleich der Wirkung des reinen Harnstoffs auf Harnsäureausscheidung und auf Diurese des Gesunden mit derselben Wirkung des salicylsauren Harnstoffs zeigt die grösste Übereinstimmung beider: durch beide wird die Harnsäureausscheidung nicht alteriert, beider diuretische Wirkung ist ganz bedeutend und mit einander verglichen wesentlich dieselbe. Bei der Einwirkung des Harnstoffsalicylats auf den kranken Organismus und speziell auf den Stoffwechsel bei Arthritis urica haben meine Untersuchungen eine Erhöhung der Harnsäureausfuhr nicht ergeben, aber auch die Diurese erscheint bei Zuführung des Präparats nicht ganz in dem Masse gesteigert, wie das von reinem Harnstoff bekannt ist. Über die harnsäurelösende und die diuretische Wirkung des letzteren auf den Kranken habe ich selbst keine Untersuchungen gemacht; auch habe ich in der Litteratur ganz präcise Angaben über die Erhöhung der Harnsäureausscheidung durch Harnstoffmedikation beim Kranken nicht finden können, während andererseits sein guter diuretischer Einfluss sicher dargethan ist. Wenn es auch scheinen möchte, als wäre der reine Harnstoff dem salicylsauren an Grösse der diuretischen Wirkung überlegen, so finde ich doch bei eingehendem Vergleich z. B. auch von Tabellen, die mir von Fällen aus der hiesigen medizinischen Klinik vorgelegen haben, dass ein Unterschied in der diuretischen Wirkung beider, etwa zu Ungunsten des Salicylats, nicht besteht.

Alles in Allem genommen, glaube ich das Resultat meiner Untersuchungen und Beobachtungen folgendermassen zusammenfassen zu können:

Durch das von mir geprüfte Carbamidsalicylat, Monocarbamidsalicylat vom Schmelzpunkt 112—115°, hat der für die Therapie der Arthritis urica bisher zur Verfügung stehende Arzneischatz eine wertvolle Bereicherung nicht erfahren. Aber es dürfte immerhin von theoretischem Interesse sein, über die Einwirkung einer Verbindung aus der Gruppe der Harnstoffsalicylate auf die Harnsäureverhältnisse und die Harnsekretion im allgemeinen, wie bei der Gicht im besonderen die für eine pharmakologische Be-

urteilung der Verbindung erforderlichen experimentell gewonnenen Daten zu besitzen. Praktisch brauchbar erscheint das Präparat als Diureticum; als solches kann es mit dem reinen Harnstoff auf eine Stufe gestellt werden. In besonders geeigneten Fällen wird es vielleicht wegen seines Gehaltes an Salicylsäure dem Harnstoff und anderen Diureticis vorzuziehen sein, dann nämlich, wenn es darauf ankommt, ausser einer diuretischen auch eine antifebrile und antirheumatische Wirkung zu erzielen. Ob diese Annahme zutrifft, würden neue therapeutische Versuche mit dem Carbamidsalicylat zu erweisen haben.

Vorstehende Arbeit wurde im Wintersemester 1897/98 und Sommersemester 1898 im physiologischen Institut zu Erlangen ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. *J. Rosenthal* für sein gütiges Entgegenkommen und für die Überlassung der Hilfsmittel des Instituts, Herrn Professor Dr. *A. von Strümpell* für die bereitwillige Gewährung der Benutzung von Krankenmaterial meinen ergebensten Dank auszusprechen. Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. med. et phil. *Oscar Schulz*, I. Assistenten am Erlanger physiologischen Institut, verpflichtet, der die obigen Untersuchungen durch Rat und That mit grösster Liebenswürdigkeit gefördert hat.